

Utilidad de la prueba torniquete en el diagnóstico diferencial de Dengue de otros síndromes febriles

Usefulness of the tourniquet test in the differential diagnosis of Dengue of others febrile syndromes

Claudia Ximena Méndez Duarte¹, Angela Méndez Bravo¹, Ruth Arali Martínez², Fredi Alexander Díaz², Luis Ángel Villar²

Forma de citar: Mendez Duarte CX, Mendez Bravo A, Martínez RA, Díaz FA, Villar LA. Utilidad de la prueba torniquete en el diagnóstico diferencial del dengue de otros síndromes febriles. rev.univ.ind.santander.salud 2013; 45 (2): 49-55

RESUMEN

Introducción: El dengue es la infección transmitida por mosquitos más importante en el mundo. Siendo más susceptible a infectarse la población infantil. En la etapa inicial de la enfermedad los síntomas son indistinguibles de otros síndromes febriles agudos, situación que hace complejo, tardío y poco sensible el diagnóstico clínico en la fase aguda de la enfermedad. La prueba torniquete es utilizada como un criterio de clasificación para definir la severidad del dengue hemorrágico por la Organización Mundial de la Salud, podría utilizarse en el diagnóstico diferencial del dengue. **Objetivo:** Evaluar en población infantil las características operativas de la prueba torniquete en el diagnóstico diferencial del dengue de otros síndromes febriles agudos. **Métodos:** Entre junio de 2006 y Abril del 2008 se incluyeron del servicio de urgencias pacientes entre dos y 12 años de edad que presentaban un cuadro febril sin origen aparente. Se les realizó un examen físico estandarizado junto con la prueba de torniquete, calculándose la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) a la prueba. **Resultados:** Se captaron 129 pacientes y se diagnosticaron 66 casos de dengue. La prueba torniquete tuvo sensibilidad de 60.6% (IC95%=48.8–72.4), especificidad 55.9% (IC95%=43.3–68.6), VPP 60.6% (IC95%=48.8–72.4) y un VPN 55.9%. (IC95%=43.3–68.6). El resultado de la prueba estuvo asociado al tiempo de tolerancia del torniquete ($p<0.001$). **Conclusiones:** La prueba torniquete por sí sola no es útil como herramienta clínica para diferenciar el dengue de otros síndromes febriles en niños entre los dos y los 12 años de zonas endémicas.

Palabras claves: Dengue, prueba de torniquete, prueba diagnóstica, sensibilidad, niños.

Nivel de evidencia: III

1. MD, Esp en Pediatría Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

2. MD, MSc en Epidemiología, Centro de Investigaciones Epidemiológicas. Facultad de salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Claudia Ximena Méndez Duarte, MD Especialista en Pediatría. Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Carrera 32 N° 29-31, oficina 304 La Aurora, Bucaramanga. Teléfono: 6344000 extensión 3205. Fax: (7) 6345781. e-mail: cxime@yahoo.com

Recibido: Julio 24 de 2012 **Aprobado:** Junio 17 de 2013

ABSTRACT

Introduction: Dengue is a mosquito-borne infection most important in the world. The infant population is more susceptible to infection. In the early stage of the disease the symptoms are indistinguishable from others acute febrile syndromes, a situation that makes it complex, slow and little sensitive the clinical diagnosis in the acute phase of illness. The tourniquet test is used as a classification criterion to define the severity of dengue hemorrhagic fever by the World Health Organization and could be used in the differential diagnosis of dengue. **Objective:** To evaluate in children the operational characteristics of the tourniquet test in the differential diagnosis of dengue from acute febrile other syndromes. **Methods:** Between June 2006 and April 2008 were included patients between two and 12 years, who had a fever without apparent source in the emergency department. Were evaluated by a standardized physical examination with the tourniquet test. We calculated the sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative (NPV) to the test. **Results:** 129 patients were captured and 66 dengue cases were diagnosed. The tourniquet test had a sensitivity of 60.6% (95% CI = 48.8-72.4), specificity 55.9% (95% CI = 43.3-68.6), PPV 60.6% (95% CI = 48.8-72.4) and NPV 55.9%. (95% CI = 43.3-68.6). The result of the test was associated with tourniquet tolerance time ($p < 0.001$). **Conclusions:** The tourniquet test by itself is not useful as a clinical tool to differentiate dengue from other febrile syndromes in children between two and 12 years in endemic areas.

Keywords: Dengue, tourniquet test, diagnostic test, sensibility, children.

Evidence Level: III

INTRODUCCIÓN

El dengue es una de las principales causas de morbilidad en niños de zonas endémicas como Sur América y en el Sudeste de Asia^{1,2}. Los criterios diagnósticos de esta entidad planteada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{3,4}, ha tenido varias limitaciones dada la dificultad clínica para distinguir el dengue de cuadros como influenza, leptospirosis, fiebre tifoidea, malaria, rubeola, sarampión e infecciones por enterovirus⁵⁻⁹, los cuales inician como un síndrome febril agudo inespecífico y es acompañado de síntomas como cefalea, astenia, artralgias o exantema, que la OMS considera en la definición del dengue^{8,10-14}. Esto hace que el diagnóstico clínico de dengue sea difícil y su confirmación compleja, tardía y poco sensible en la fase aguda, porque el resultado de las pruebas de laboratorio confirmatorias es tardío, lo que lo hace poco útil en la práctica clínica para definir la conducta médica.

Tanto en adultos como en niños, se han buscado parámetros clínicos de baja complejidad que ayuden a identificar los casos de dengue, encontrándose útil la prueba de torniquete^{10,12,15}, con la que se evalúa no solo la trombocitopenia sino la fragilidad capilar¹⁰.

Teniendo en cuenta que la prueba de torniquete hace parte de la definición para dengue de la OMS e inclusive es un criterio de clasificación para definir la severidad del DH^{3,4}, que es sencilla y rápida de realizar en un servicio de urgencias de baja complejidad y es

fácilmente reproducible¹⁰, este trabajo pretende evaluar en la población infantil, si esta prueba tiene buenas características operativas para facilitar el diagnóstico del dengue de otros síndromes febriles, lo que favorecería el manejo oportuno y a futuro, pueda ayudar a disminuir la morbimortalidad que esta entidad genera en zonas endémicas como Santander.

MÉTODOS

Tipo de estudio: Se trata de un estudio de evaluación de prueba diagnóstica con muestreo transversal.

Población: Se realizó una recolección prospectiva de pacientes pediátricos entre los dos y doce años de edad con síndrome febril agudo de origen no aparente, admitidos entre junio del 2007 y abril del 2008 en los servicios de emergencias de cuatro instituciones de Bucaramanga, Colombia: Hospital Universitario de Santander, Clínica Chicamocha, Clínica Santa Teresa y Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lulle. Los padres o representantes legales de los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

No se tuvieron en cuenta los pacientes con diagnóstico de infección urinaria recurrente, síndrome febriles con foco evidente (otitis, amigdalitis, neumonía), patología oncológicos o hematológicos de base (ej, púrpura trombocitopenia autoinmune o hemofilia), ni a infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Tamaño de muestra: El tamaño de muestra estimado fue de al menos 120 pacientes, para una prevalencia esperada de infección por dengue en este tipo de pacientes de 32%¹⁶ y una sensibilidad de 52%¹⁰.

Captación y seguimiento: Todos los días se hizo visita a los servicios de urgencias para identificar los pacientes con cuadro de febril sin foco aparente de más de 72 horas de evolución. En ellos se realizó la prueba de torniquete, inicialmente se tomó la presión arterial con un manguito anaeroide adecuado para la edad (un ancho que cubra al menos el 40% de la circunferencia del brazo en el punto medio entre el olécranon y el acromion, con una longitud de la cámara neumática que cubra entre el 80% al 100% de la circunferencia del brazo)¹⁷. Este dato permitía calcular la presión promedio entre la presión sistólica y diastólica, presión a la cual se dejó luego inflado el manguito del tensiómetro durante cinco minutos, tiempo posterior al que se desinfló y permitió el reposo de la extremidad superior por tres minutos, para así proceder contabilizar el número de petequias existentes en un área de piel de 2,5cm² en un lugar del antebrazo, distal al sitio de toma de la tensión³. La prueba fue suspendida antes de los cinco minutos cuando el paciente lo solicitaba debido a las molestias producidas por la presión sobre la extremidad. Se definió prueba de torniquete positiva cuando se contaban 20 petequias o más en el área definida (de acuerdo a lo establecido por la OMS)³. Para completar los datos se revisó la historia clínica con el fin de tomar el valor del número de plaquetas que presentaba el paciente en el momento del procedimiento. Al sexto día a partir del inicio de la fiebre y antes del egreso del paciente, se tomaron las muestras para realizar pruebas confirmatorias para dengue, ya fuese serología IgM específica para dengue o la reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Para la determinación de la concentración de IgM se utilizó un Sistema de ensayo de captura (MAC-ELISA). Se consideraron casos de dengue aquellos que tuvieron prueba para concentración de IgM específica para dengue positiva en la muestra de suero tomado al sexto día de enfermedad o cuando la PCR para dengue era positiva. Durante la realización de la prueba del torniquete, ni el paciente ni el evaluador tuvieron conocimiento de la entidad que generaba el cuadro febril ni el resultado de la IgM para dengue.

Análisis de datos: La recolección de las variables de interés se hizo en un formato estándar. La base de datos fue diseñada en Microsoft Excel[®] con digitación por duplicado. El análisis de los datos se realizó a través del programa Stata SE 9.2. Se hizo una descripción de las características de la muestra a través de porcentajes para las variables categóricas y de medianas para las variables continuas. Se realizó un análisis bivariado con la prueba Chi cuadrado para las variables categóricas, y con la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas porque no presentaron una distribución normal, para identificar las características asociadas con un resultado positivo en la prueba de torniquete. Se obtuvo valores de sensibilidad especificidad, VPP y VPN de la prueba de torniquete positiva para diagnosticar el dengue (según la definición de la OMS) y, posteriormente, se realizó una curva ROC, para tratar de determinar el punto de corte (número de petequias) con mejor rendimiento.

RESULTADOS

Entre Junio de 2006 y Abril de 2008, se captaron 129 pacientes entre los dos y 12 años de edad con cuadro febril mayor a 72 horas de evolución, sin foco aparente al examen físico que explicara el origen de la fiebre. Para el análisis se excluyeron cuatro pacientes dado que no se pudo realizar una prueba confirmatoria para dengue.

Las características de la población según el resultado de la prueba de torniquete se describen en la **Tabla 1**, donde se observa que hay un ligero predominio del género masculino (53.6%), la raza más frecuente fue la mestiza (57.6%); la mediana de la edad fue de nueve años. Los pacientes ingresaban a los servicios de urgencias entre el cuarto y octavo día de enfermedad. (Mediana cuarto día).

Al comparar las características clínicas entre el grupo de pacientes con prueba de torniquete negativa y el grupo con prueba positiva se encontró que la mediana del recuento plaquetario fue menor en este último grupo. Así mismo, se observó una tendencia de aumento en la frecuencia de positividad de la prueba a medida que se aumentaban los minutos de tolerancia al procedimiento. (**Tabla 1**)

Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas de la población Estudiada

Variable	Total (n = 125)	Prueba de torniquete		Valor de p
		Negativa (n = 59)	Positiva (n = 66)	
Genero				0.473
Masculino	67 (53.6%)	34 (57%)	33 (50%)	
Femenino	58 (46.4%)	25 (43)	33(50%)	
Raza ^a				0.279
Blanca	22 (17.6%)	8 (13.8%)	14 (21.2%)	
Mestiza	72 (57.6%)	32 (55.2%)	39 (59.1%)	
Negra	31 (24.8%)	18 (31.0%)	13 (19.7%)	
Edad (años)	9 (2-11)	8 (2-11)	9 (2-11)	0.213
Días de enfermedad	4 (4-8)	4 (4-7)	4 (4-9)	0.107
Cuarto día	80 (64%)	45 (76.3%)	35 (53%)	
Quinto día	12 (9.6%)	5 (8.4%)	7 (10.6%)	
Sexto día	29 (23.2%)	8 (13.5%)	21 (31.8%)	
Séptimo día o más	4(3.2%)	1(1.8%)	3(4.6%)	
Plaquetas x ^b (1000/mm ³)	139 (7-413)	167 (21 - 413)	94 (7 – 330)	<0.001
Tolerancia al torniquete				<0.001
Menos de 3 minutos	14 (11,2%)	14 (100)	0	
3 a 4m 59seg	20 (16%)	11 (55%)	9 (45%)	
5 minutos	91 (72.8%)	34 (37.4%)	57 (62,6%)	

^a n= 124: Prueba de torniquete negativa 58, prueba de torniquete positiva 66 pacientes

^b Plaquetas corresponden al mismo día de la enfermedad en que se hizo la prueba de torniquete. Variables continuas expresadas en medianas. Variables categóricas en porcentajes 95.4.

Se encontró que de los 125 pacientes estudiados (**Tabla 2**), 66 (52.8%) fueron positivos para dengue, 62 por IgM específica para dengue en muestra tomada al sexto día de enfermedad y cuatro por medio de PCR en muestra aguda, en este grupo la frecuencia de la prueba de torniquete positiva fue del 60.6%. Los restantes 59 (47.2%) pacientes se consideraron como síndrome febril agudo no dengue, en este grupo la frecuencia de la prueba de torniquete positiva fue del 44%. Las características operativas de la prueba de torniquete se describen en la **Tabla 3**.

Tabla 2. Resultados de la prueba de torniquete.

	Dengue	No dengue	Total(n=125)
Prueba de torniquete (+)	40 (32%)	26 (20.8%)	66 (52.8%)
Prueba de torniquete (-)	26 (20.8%)	33 (26.4%)	59 (47.2%)
Total	66 (52.8)	59 (47.2%)	125 (100%)

Tabla 3. Características operativas de la prueba de torniquete

Características	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidad	60.6	(48.8 - 72.4)
Especificidad	55.9	(43.3 - 68.6)
Valor predictivo Positivo	60.6	(48.8 - 72.4)
Valor predictivo Negativo	55.9	(43.3 – 58.6)

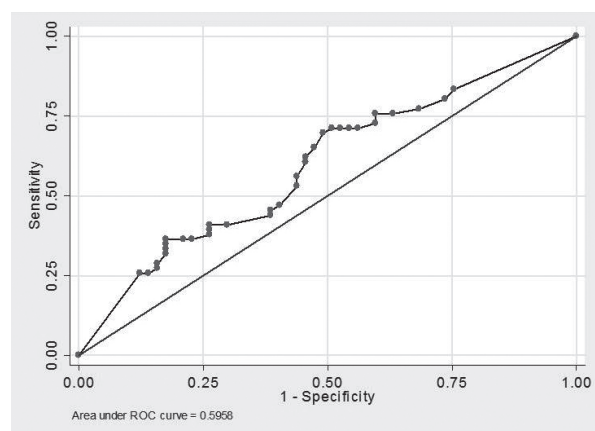
Al realizar la prueba de torniquete, 91 pacientes (73%) toleraron los cinco minutos establecidos por la OMS para ésta prueba. Todos los pacientes que toleraron menos de tres minutos obtuvieron una prueba de torniquete negativa (**Tabla 1**). Se realizó un análisis de subgrupos según el tiempo de tolerancia a la prueba, encontrando que los pacientes que toleraron entre tres minutos y menos de cinco minutos alcanzaron las mejores características operativas, sensibilidad del 61.5%, especificidad de 85.7%, VPP 89%, VPN 55%.(**Tabla 4**).

Tabla 4. Características Operativas de la Prueba de Torniquete según la tolerancia, Análisis de Subgrupos

Características	Tiempo de tolerancia de la prueba			
	5 minutos (n=91)	>3minutos (n=111)	<5 minutos (n=34)*	3 y <5 minutos (n=20)
Sensibilidad (%) (IC 95%)	69,6 (56,3 – 82,9)	67,8 (55,9 – 79,7)	40 (18,5 – 61,5)	61,5 (35,1 – 88,0)
Especificidad (%) (IC 95%)	44,4 (29,9 – 59,0)	50,0 (36,4 – 63,6)	92,9 (79,4 – 100)	85,7 (59,8 – 100)
VPP (%) (IC 95%)	56,1 (43,3 – 69,0)	60,6 (48,8 – 72,4)	88,9 (68,4 – 100)	88,9 (68,4 – 100)
VPN (%) (IC 95%)	58,8 (42,3 – 75,4)	57,8 (43,3 – 72,2)	52,0 (32,4 – 71,6)	54,5 (25,1 – 84,0)

Con respecto al número de petequias en el área de piel examinada, la mediana hallada fue de 21, con intervalo desde cero hasta >60 petequias, número que se escogió dada la dificultad que se presentaba al realizar los conteos con valores por encima de éste.

En el análisis de la curva ROC, (**Figura 1**) se encontró un área bajo la curva 0,6 (IC 95% 0,5-0,7). Utilizando como punto corte la presencia de 12 de petequias para definir la prueba como positiva, la sensibilidad aumenta considerablemente (71.2% vs 60,6%), pero la especificidad disminuye (49.1% vs 54,4%). (**Tabla 5**)


Figura 1. Curva ROC para establecer el número de petequias que le aporta mayor especificidad y sensibilidad a la prueba.

El recuento de plaquetas para el diagnóstico de dengue mostró un área bajo la curva ROC de 59,58% (IC95%: 49,58 – 69,59).

Tabla 5. Tabla ROC para dengue y número de petequias

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Clasificación correcta (%)	LR ⁺	LR ⁻
(>= 1)	83.33	24.56	56.10	1.1047	0.6786
(>= 12)	71.21	49.12	60.98	1.3997	0.5860
(>= 20)	60.61	54.39	57.72	1.3287	0.7243
(>= 60)	25.76	87.72	54.47	2.0974	0.8464

DISCUSIÓN

Se realizó una recolección prospectiva de pacientes entre los dos y los 12 años de edad que consultaron con síndrome febril de origen no aparente a servicios de urgencias de alta complejidad. El 52.8% de los pacientes evaluados fueron confirmados como dengue utilizando serología específica o PCR. Ingresaban a la institución de salud en su cuarto día de enfermedad, La prueba de torniquete se realizó adecuadamente en el 73% de los pacientes, aquellos pacientes que toleraron menos de tres minutos durante el procedimiento, obtuvieron una prueba de torniquete negativa.

En 1994 Kalayanarooj et al, realizaron un estudio en población infantil con el fin de identificar características tempranas en pacientes febriles que ayudaran diferenciar una infección por el virus de dengue de otros síndromes febriles, encontrando que la prueba de torniquete positiva, la leucopenia, neutropenia, monocitopenia y la elevación de la aspartato amino transferasa en suero podrían ayudar en este objetivo. La prueba de torniquete fue positiva en el 36% de los pacientes con dengue clásico y en el 52% de los pacientes con dengue hemorrágico, pero el 21% de los pacientes con cuadros febriles no dengue también presentaron pruebas positivas, disminuyendo así la especificidad de la prueba y el VPP ¹⁰, este valor se relaciona con los hallazgos del presente trabajo.

En la descripción realizada durante la epidemia de 1996 en Delhi, Kabra et al encontraron que la prueba de torniquete fue positiva en 60% de los pacientes con DH y en el 30% de los pacientes con dengue clásico. Considerando que esta baja positividad de la prueba en pacientes con DH era debido a que éstos ingresaban hipotensos y se tornaba positivo cuando se restauraba el volumen intravascular¹⁸. Durante la misma epidemia otro grupo evaluó la utilidad de la prueba de torniquete y de otros determinantes hematológicos como marcadores diagnósticos del DH, pero la prueba se realizó con diferentes estándares de presión sobre el mango, con una duración de cinco a siete minutos y un área de conteo de 3cm, éste método dista de las indicaciones de la OMS para realizar la prueba¹⁹. Este trabajo procuró seguir las normas definidas por la OMS para la realización de la prueba, esto se cumplió en el 73% de los pacientes, en el grupo restante la limitación puntual fue lograr mantener inflado el mango del tensiómetro por cinco minutos, dado que los pacientes se irritaban por el dolor, las parestesias y tanto los menores como sus padres pedían suspender la prueba. Esta es una de las razones por la que los médicos generales pese a que tienen el tiempo y los equipos necesarios para practicar la prueba no la realizan²⁰.

El análisis de subgrupos sugiere que al aumenta el tiempo de la prueba se incrementa el número de falsos positivos, fenómeno que puede estar relacionado con un mecanismo de trauma más que con la fragilidad capilar esperada en el dengue. Por esta razón, es posible que un resultado positivo con una duración menor de la prueba, estuviera más relacionado con fragilidad capilar y, por tanto, con el dengue. Por lo anterior, se sugiere que se haga una evaluación de la prueba pero modificando el tiempo de exposición al torniquete, reduciéndolo a tres o cuatro minutos. Menos de tres podría ser insuficiente,

pues en este estudio los 14 individuos con menos de tres minutos fueron negativos, aun cuando la mitad de ellos tenían dengue.

Esta propuesta tendría una ventaja adicional y es el hecho de que se aumentaría la adherencia a la práctica de esta prueba al hacerla más rápida y menos dolorosa. Los trabajos realizados con el fin de evaluar la definición para Dengue propuesta por la OMS, han venido mostrando que por si sola la prueba de torniquete no es útil para diferenciar el dengue de otros síndromes febriles, sin embargo, al unirla a otros criterios clínicos y paraclínicos favorece el acercamiento diagnóstico²¹.

La OMS tiene 20 como el número de petequias necesario para definir una prueba de torniquete positiva, en el trabajo de Phuong et al ¹¹, se encontró que un punto de corte de 10 petequias era el que le otorgaba mayor rendimiento a la prueba con una sensibilidad de 69%. Comparado con 20 petequias que apenas le otorgaba una sensibilidad de 41.6%. Hallazgo similar en el estudio de Kalayanarooj en 1997¹⁰. En este trabajo, a través de la curva ROC se encontró que el punto de corte de 12 petequias mejora la sensibilidad de la prueba, pero la especificidad se reduce a menos del 50%. Es decir la modificación de los puntos de corte no genera cambios sustanciales en la utilidad de la prueba.

De acuerdo a lo anterior podemos concluir que la prueba de torniquete por sí sola no es útil como herramienta clínica para el diagnóstico diferencial del dengue de otros síndromes febriles en paciente entre los dos y los 12 años en zonas endémicas. Además, que el cambio en el número de corte de petequias en la prueba no genera un cambio substancial en los resultados de las características operativas. Las características operativas de la prueba mejoraron cuando la tolerancia a la prueba fue de tres a cuatro minutos, este hallazgo plantea la necesidad de realizar una nueva investigación donde se evalúe la prueba de torniquete con esta duración.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los pacientes y a sus padres de familia ya que sin su colaboración no hubiera sido posible la realización de este estudio. Este estudio fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación- Colciencias Código N°110234319192 y la Universidad Industrial de Santander Contrato N° 389-2006.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado previamente por el Comité de Ética para la Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Endy Tp, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Libraty D, Green S, Rothman A.L et al. Epidemiology of Inapparent and Symptomatic Acute Dengue Virus Infection: a Prospective Study of primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol* 2002;156(1):40-51.
2. Rodríguez MB, Freire HB, Correa PR, Medoza ML, Silva MR, Franza EB. Is It Possible to identify Dengue in Children on the Basis of Ministry Of Health Criteria for Suspected Dengue Cases? *J Pediatr*, 2005; 81(3):209-15.
3. WHO. Epidemiological surveillance. In: Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. WHO Regional Office for South-East Asia, New Delhi, 1999: 39-47.
4. Organización Panamericana de la Salud. Definición de Casos. Dengue. *Boletín Epidemiológico* 2000;21:14-5
5. Gubler DJ. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. rev.* 1998 ;11: 480-96
6. Levett PN, Branch SL, Edwards CN. Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62:112-14.
7. Seijo A, Cernigoi B, Deodato B. Dengue importado de Paraguay a Buenos Aires. Reporte clínico y epidemiológico de 38 casos. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61:137-41.
8. Leelarasamee A, Chupaprawan C, Chenchittikul M, Udompanthurat S. Etiologies Of Acute Undifferentiated Febrile Illness In Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(5): 464-72
9. Watt G, Jongsakul K, Chouriyagune C, Paris R. Differentiating Dengue Virus Infection From Scrub Typhus In Thai Adults With Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003; 68(5), 536-38.
10. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N et al. Early Clinical and Laboratory indicators of acute dengue illness, *J Infect Dis* 1997; 176:313-21.
11. Thanh Phuong CX, Thi Nhan N, Wills B, Kneen R, Thanh N, Tuyet Mai T, et al. Evaluation of the world Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Tropical Medicine and International Health.*2002; 7:125-32.
12. Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: Application of logistic regression analysis. *Journal of Clinical Virology* 35 (2006) 147-53.
13. Watt G, Jongsakul K, Chouriyagune C, Paris R. Differentiating dengue virus infection from scrub typhus in Thai adults with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68:536-38
14. Phuong H. L, Vries TJ, Nga T.T, Giao P.T, Hung L Q, Binh T.Q, et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:123-31.
15. Thanh Phuong CX, Thi Nhan N, Kneen R, Thu Thuy PT, Van Thien C, Thuy Nga NT et al. Clinical Diagnosis and Assessment of Severity of Confirmed Dengue Infections in Vietnamese Children: Is The World Health Organization Classification System Helpful? *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(2), 172-79.
16. Diaz F.A, Villar L.A, Martinez RA. Indicadores Tempranos de Infección por Dengue en Niños. *An Pediatr (Barc).*2006;64(6):523-9.
17. Nacional High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, Evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114:555-76.
18. Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, Madhulika , Singhal T, Tripathi P, et al. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 93, 294-98
19. Gomber S, Ramachandran V.G, Kumar S, Agarwal K.N, Gupta P, Gupta P, Dewan D.K. Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever – a reappraisal. *Indian paediatrics* 2001; 38:477-81
20. Deen J, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond S, Rocha C, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 2006; 368: 170-73.
21. Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica* 2006;26:22-30.